

Posudek PhD dizertační práce Mgr. Petry Klusoňové:

Local metabolism of glycocorticoids in hypertriglyceridemic rats

Práce je zaměřena na charakterizaci metabolismu glukokortikoidů (GC) u modelu pražského hypertriglyceridemického potkana (HHTg; Vrána et al, IKEM), zejména na aktivitu a expresi 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenázy 1 (11HSD1), s několika specifickými cíli: 1. porovnat tkáňový metabolismus GC u HHTg potkanů a normálních potkanů kmene Wistar; 2. popsat vliv hladovění na metabolismus GC u výše uvedených kmenů; 3. zjistit, zda farmakologická inhibice vlivem nespecifického inhibitoru 11HSD1 – carbenoxolunu, nebo selektivního inhibitoru 11HSD1 – látky C544 zlepšuje poruchy typické pro metabolický syndrom, kterými se vyznačuje model HHTg potkanů (specifické cíle 3 a 4). Metabolický syndrom je jedním z nejzávažnějších problémů celého zdravotnictví a téma dizertace je tedy velmi aktuální. Téma vychází z kvalitního výzkumu na unikátním modelu HHTg potkanů v Praze a odráží vysokou erudici Prof. RNDr. Jiřího Páchy, DrSc – školitele – v oblasti studia GC.

Dizertační práce má klasický formát, je v angličtině a její formální úroveň je velmi dobrá. Po přiměřeném teoretickém úvodu je práce logicky členěna podle čtyřech specifických cílů. Dizertační práce zakládá se na datech, jejichž část je obsažena v publikaci, která je v recenzním řízení v mezinárodním časopise. Na této publikaci je PK prvním autorem. Dizertační práce obsahuje i mnoho dalších výsledků. Všechny pokusy byly prováděny na zvířatech samičího pohlaví. Za nejdůležitější výsledky považují: 1. průkaz rozdílů ve specifické aktivitě 11HSD1 v tkáních HHTg a Wistar kmenů potkanů, s výraznějším rozdílem mezi játry a tukovou tkání či svaluem; 2. průkaz rozdílné regulace 11HSD1 vlivem hladu v závislosti na genetickém pozadí i na typu tkáně, s nejvýraznějším rozdílem mezi HHTg a Wistar v případě jater; 3. průkaz pozitivního vlivu inhibice 11HSD1 vlivem selektivního inhibitoru C544 (ale ne vlivem nespecifického inhibitoru) na lipidový profil u HHTg potkanů. Mezi výrazné klady celé práce patří i to, že byla studována dvě různá depa tukové tkáně, tkáň v břiše (VAT) a v podkoží (SAT). Tak se podařilo najít i důležité rozdíly mezi oběma typy tukové tkáně (viz níže). Metodika i výsledky jsou dobře popsány, diskuze je odpovídající.

Dotazy a připomínky:

1. Celá práce se zakládá na výsledcích získaných studiem samic. Publikace, která je v recenzním řízení (viz výše), obsahuje i výsledky z paralelních analýz z pokusů na samcích a ukazuje velmi zásadní mezipohlavní rozdíly vlivem genetického pozadí (HHTg vs. Wistar) na aktivitu 11HSD1 v tkáních. Diskuze k těmto rozdílům by mohla být obsáhlejší.
2. Chybí popisy základních fenotypů, které jsou obvykle uváděny v experimentálních studiích v oblasti metabolického syndromu, t.j. tělesná hmotnost, spotřeba žrádla, váha orgánů (zejména tukových dep). Rozdíly v tělesné hmotnosti na začátku a na konci chronického podávání C544 by měli být určitě uvedeny, stejně tak vliv na váhu tkání v tomto pokuse.
3. U HHTg potkanů by bylo možné očekávat relativně vysoké hladiny plazmatického inzulínu. Proč tomu tak nebylo (Tab. 5.2)? Jaké bylo složení a kdo byl výrobce diety – třeba specifikovat. Bylo by možné zvýraznit dyslipidémii a poruchy glukózové homeostázy u HHTg potkanů jiným typem diety?

Závěr: Dizertační práce přináší prioritní výsledky a prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci. Jednoznačně proto doporučuji udělit Mgr. Klusoňové vědecký titul „PhD“.